METABOLISME DES LIPIDES

Les graisses sont des produits complexes dont les différents constituants jouent de façon directe ou indirecte, immédiate ou retardée ,un rôle énergétique, structural et fonctionnel (**figure 1**).L'alimentation est à la fois exclusive des acides gras dits essentiels (acide linoléique et α- linolénique) et la source quasi exclusive des acides gras non essentiels tant que les capacités de synthèse endogène sont quantitativement mineures.

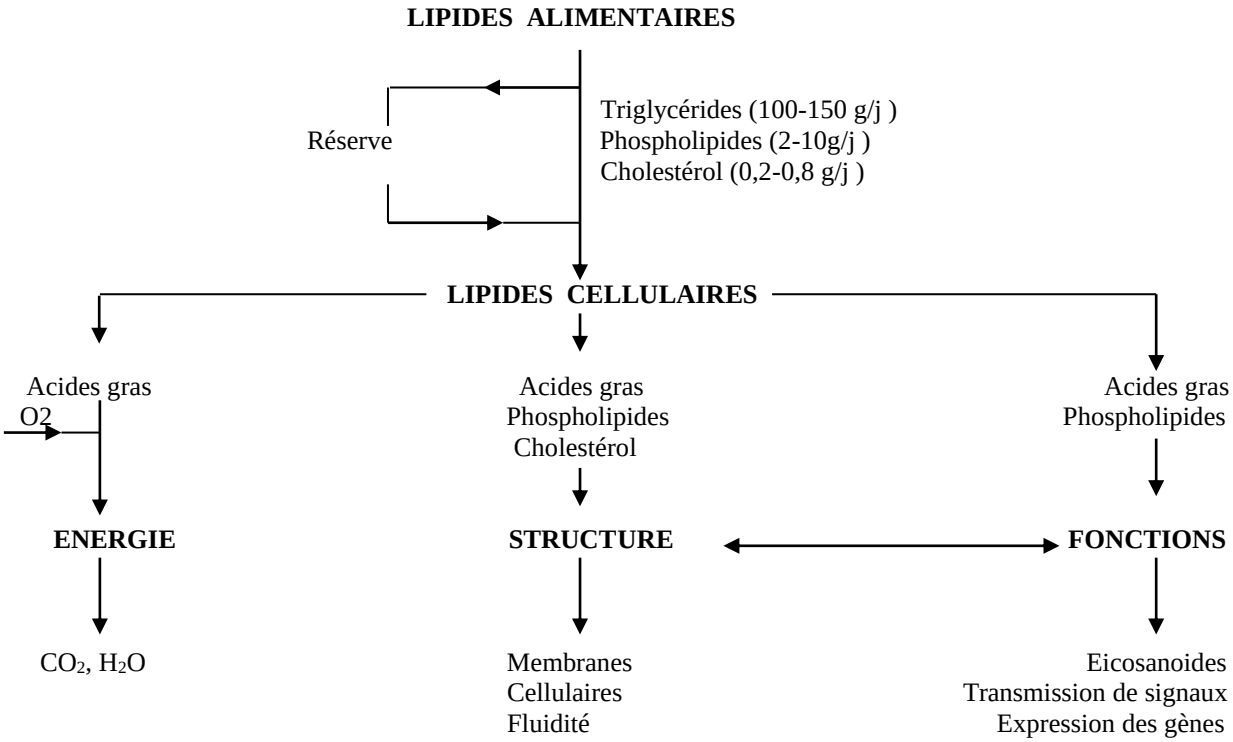


Figure 1 : **Principales voies d'utilisation des graisses alimentaires.**

I- Sources et structure

Les graisses alimentaires sont d'origine végétale et animale. Parmi les graisses d'origine végétale on distingue les huiles d'arachide, olive, tournesol, colza, soja, mais, pépins de raisin….Les graisses animales sont soit d'origine laitière (lait, crème, beurre, fromage…) soit apportées (viandes et poissons) ou extraites des animaux terrestres (saindoux de porc, suif de bœuf, suif de mouton, graisse de canard…)

I. 1. Les Triglycérides

95 à 98 % des graisses alimentaires sont ingérées sous forme de triglycérides (TG). Ils sont composés d'une molécule de glycérol dont les trois fonctions alcool sont estérifiées par 3 acides gras semblables ou différents. Ces acides gras sont caractérisés par :

- Leur longueur de chaîne : Elle est définie par le nombre d'atomes de carbone. Il varie généralement entre 4 et 24. Dans la nature, il est quasiment toujours pair.

Les AG sont à chaîne courte : nombre de carbones ≤ 6 ;
Les AG sont à chaîne moyenne : 6 < nombre de carbones < 14 ;
Les AG sont à chaîne longue : Nombre de carbones ≥ 14.

- Leur degré d'insaturation.
- La place de la première double liaison par rapport à l'extrémité méthyle de la chaîne Carbonée. Cette place définit la famille à laquelle appartient un AG qu'il soit mono ou polyinsaturé.

Remarque :

Certaines désaturases sont communes aux animaux et aux végétaux **(△9, △6, △5, △4**-désaturase), d'autres sont spécifiques au monde végétal **(△12 et △15** désaturases). Ces 2 désaturases sont à l'origine de 2 familles d'acides gras dont les précurseurs ne peuvent être synthétisés par l'homme. Ils sont dits **essentiels.** C'est le cas de l'acide linoléique dont sont issus les AG de la famille **n-6** et de l'acide α-linolénique précurseur de la famille **n-3**.

- Leur degré d'isomérisation : A l'état naturel, les AG d'origine végétale sont tous des isomères **CIS.** La présence d'isomères **TRANS** dans les graisses alimentaires d'origine végétale résulte de processus d'hydrogénation catalytique mis en œuvre dans la fabrication de margarines ou de pâtes à tartiner à partir d'huiles végétales liquides riches en AG polyinsaturés. Ce type d'hydrogénation fait apparaître **10 à 30 % d'isomères TRANS.** Les graisses présentes dans les produits laitiers et, d'une manière générale, les graisses des ruminants, contiennent naturellement 2 à 5 % de forme TRANS. Ces AG proviennent de la biohydrogénation qui se fait dans la panse de ces ruminants.

Toutefois, l'isomérisation TRANS donne à l'AGI un comportement physique d'un AGS. Dès lors, la substitution d'un A.G insaturé CIS par le même AG dans sa forme TRANS dans les lipides membranaires constitue un facteur favorisant la rigidité membranaire. De plus, les formes TRANS d'A.G polyinsaturés sont de ❮**faux amis** ❯ sur le plan métabolique. Ils réduisent les activités de désaturation et d'élongation, ainsi qu'une élévation de la fraction cholestérol-LDL.

I. 2. Les phospholipides

Les phospholipides sont des esters du glycérol dont les positions sn-1 et sn-2 sont estérifiées par des AG et la fonction en sn-3 est naturellement estérifiée par un **acide phosphorique,** lui même associé à un **sucre (inositol)** ou à une **amine** (**choline, éthanolamine, sérine**). En raison de leur polarité, les phospholipides jouent un rôle majeur de constituant des interfaces membranaires, de transporteurs d'A.G. et d'émulsifiants.

I. 3. Les stérols

Les stérols sont des molécules complexes comportant une fonction alcool. Ils se trouvent à l'état libre ou estérifié. D'origine animale, le cholestérol est apporté par une alimentation carnée (viandes), produits laitiers, Œufs. Le cholestérol est également synthétisé de façon endogène.

Le cholestérol est le précurseur des hormones surrénaliennes et sexuelles. C'est aussi un constituant indispensable des membranes cellulaires.

I. 4. Les Tocophérols

Les tocophérols jouent le rôle d'antioxydants naturels. L'α-tocophérol ou vitamine E est dotée d'un effet plus puissant.

II. Catabolisme des acides gras

Les AG sont des substrats énergétiques particulièrement pour les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et le foie. Le catabolisme des acides gras est un mécanisme de dégradation oxydative, à localisation essentiellement **mitochondriale,** ce qui donne naissance à de **l'acétylcoenzyme A.**

Le mécanisme de dégradation des A.G.est connu sous le nom de **β-oxydation** car il touche la liaison entre le carbone en position 2(C2) et le carbone en position 3(C3) de l'acide. L'oxydation de l'atome de carbone en position **β** du carboxyle a donné son nom à la voie.

II. 1. Catabolisme des acides gras saturés :

- **A nombre paire d'atomes de carbones.**

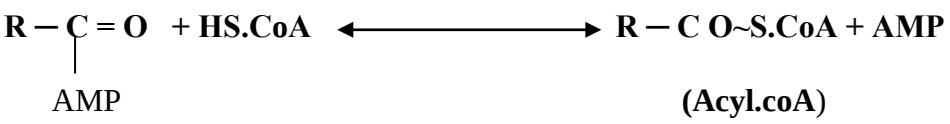
La première étape de leur oxydation est semblable quel que soit le devenir de l'A.G. considère. Elle se résume en une activation de l'A.G. et son transfert dans la matrice mitochondriale.

• Activation de l'acide gras :

C'est une réaction se déroulant au niveau de la membrane externe de la mitochondrie. C'est une étape initiale qui dépend de l'ATP.

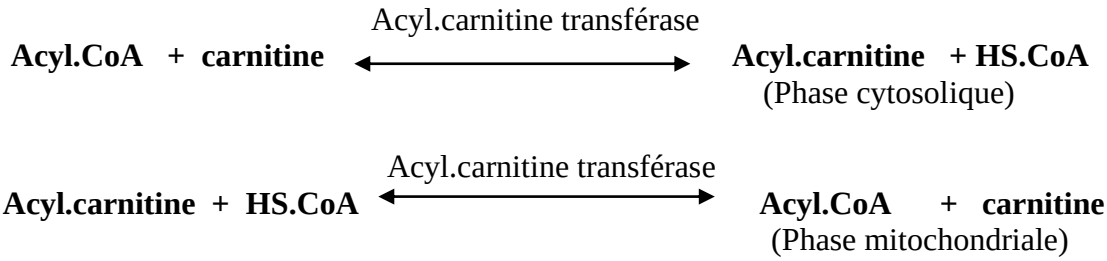
- **Formation de l'acyl-adenyl:**

- **Formation de l'Acyl-coenzyme A:**



• Transfert de l'acide gras vers la matrice mitochondriale :

Les acyl-coA ne traversent pratiquement pas la membrane mitochondriale interne. Cependant, la présence de la carnitine, enzyme présente sur la face cytosolique de la membrane mitochondriale, assurera le transfert transmembranaire des acyls.



Remarque : Ces deux acyl-transferases ont une localisation uniquement mitochondriale, principalement le feuillet interne.

β-Oxydation : **les 4 étapes :** elles se déroulent entièrement à l'intérieur de la mitochondrie.

1/ **Déshydrogénation en α-β (oxydation à FAD) :** Donnant une double liaison TRANS, avec formation de l'enoyl.CoA.

2/ **Hydratation de la double liaison α-β :** Obtention du L(+) β-.hydroxyacyl.CoA.

3/ **Déshydrogénation du L(+) β-hydroxyacyl. CoA (oxydation à NAD+) :** formation du cétoacyl.CoA.

Remarque : l'enzyme utilisée lors de cette réaction d'oxydation est la <u>L.3 hydroxyacyl.coA</u> qui a une stéréospécificité exclusive pour la forme L.

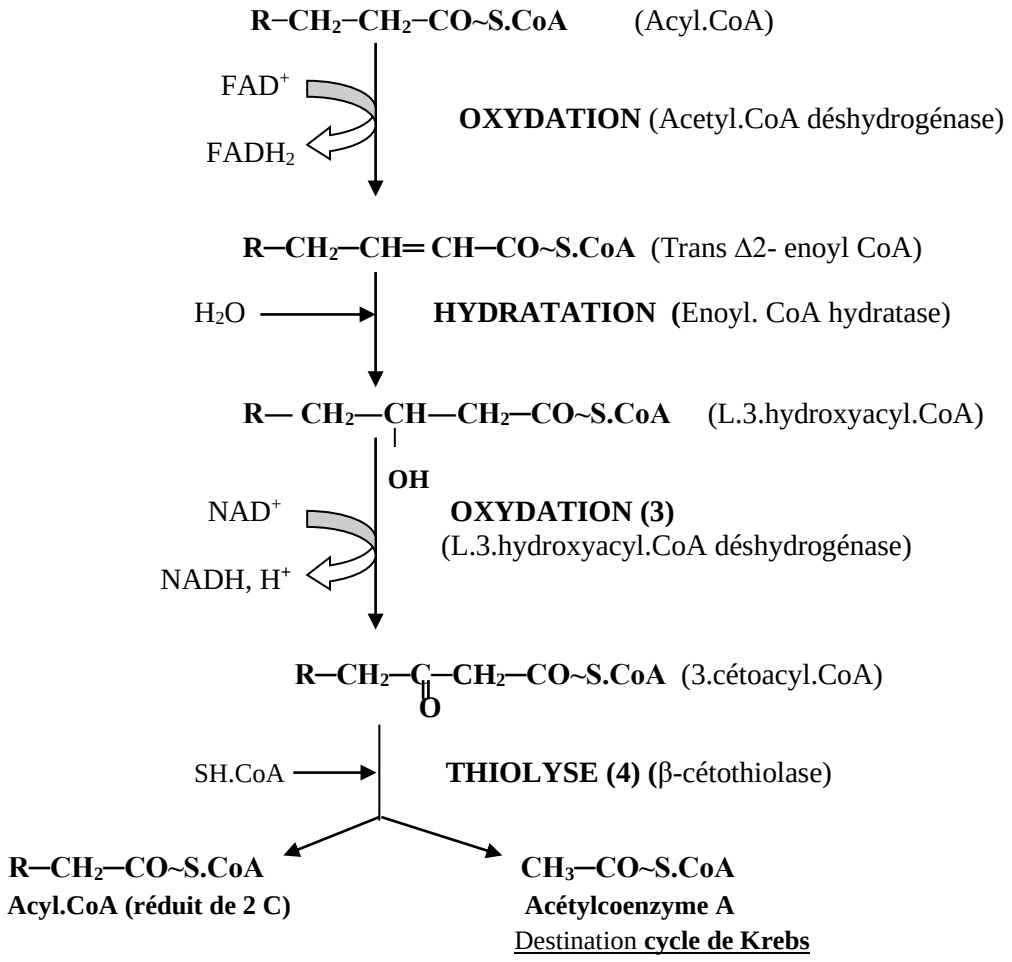
4/ **Elimination d'un fragment dicarboné ou thiolyse :** avec comme produits finaux :

- Un Acyl.CoA ayant 2 carbones de moins que l'acyl.coA initial.
- Une molécule d'acétyl.coA.

Une nouvelle liaison thio-ester est ainsi créée au niveau de l'Acyl.CoA résiduel qui subira à son tour un nouveau cycle de 4 étapes ou de β-oxydation.

La dégradation complète de l'A.G. se poursuit donc par un processus répétitif (succession d'étapes), conduisant à un raccourcissement progressif de la chaîne carbonée par unité de 2 carbones.

Une telle représentation a fait donner à cette voie catabolique le nom de ***l'hélice de LYNEN.***



- **Cas particulier : les A.G à nombre impaire d'atomes de carbone**

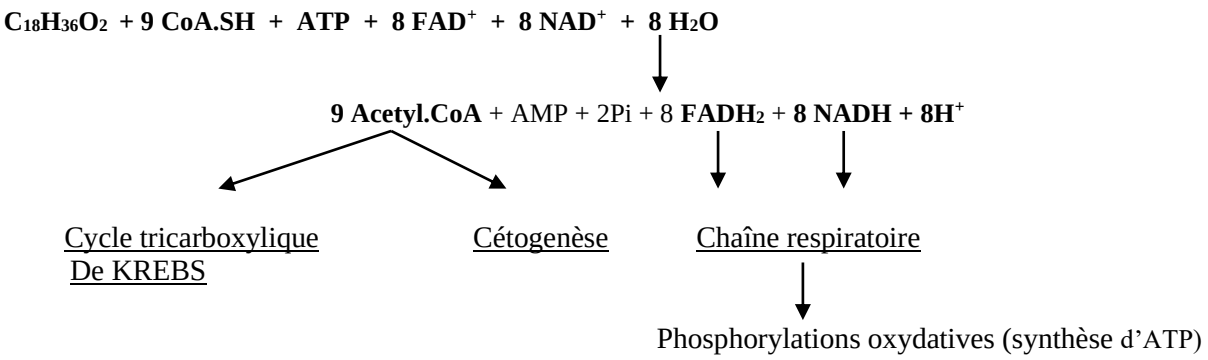
Le mécanisme général de la dégradation demeure le même, sauf que l'acyl.CoA préterminal en C5 conduira par scission à :

- Une molécule d'Acetyl.CoA.
- Une molécule de propionyl.CoA. **(CH–CH2–CO~S.CoA)**

Le propionyl.CoA est ensuite carboxylé en **methylmalonyl.CoA** qui subit une isomérisation en **succinyl.CoA**, un intermédiaire du cycle de krebs.

II.2. Bilan énergétique du catabolisme des acides gras.

Exemple : Catabolisme de l'acide stéarique : C18 : 0



Le bilan énergétique net de la dégradation complète de l'acide stéarique est de : **+ 146 ATP.**

Remarque :

Si l'on tient compte de la taille des molécules, le gain énergétique obtenu par dégradation des AG est plus important que celui obtenu lors de la dégradation des sucres (32 ATP par molécule de glucose) ou celle des protéines .Les graisses sont donc des réserves énergétiques très importantes.

II. 3. Catabolisme des acides gras insaturés

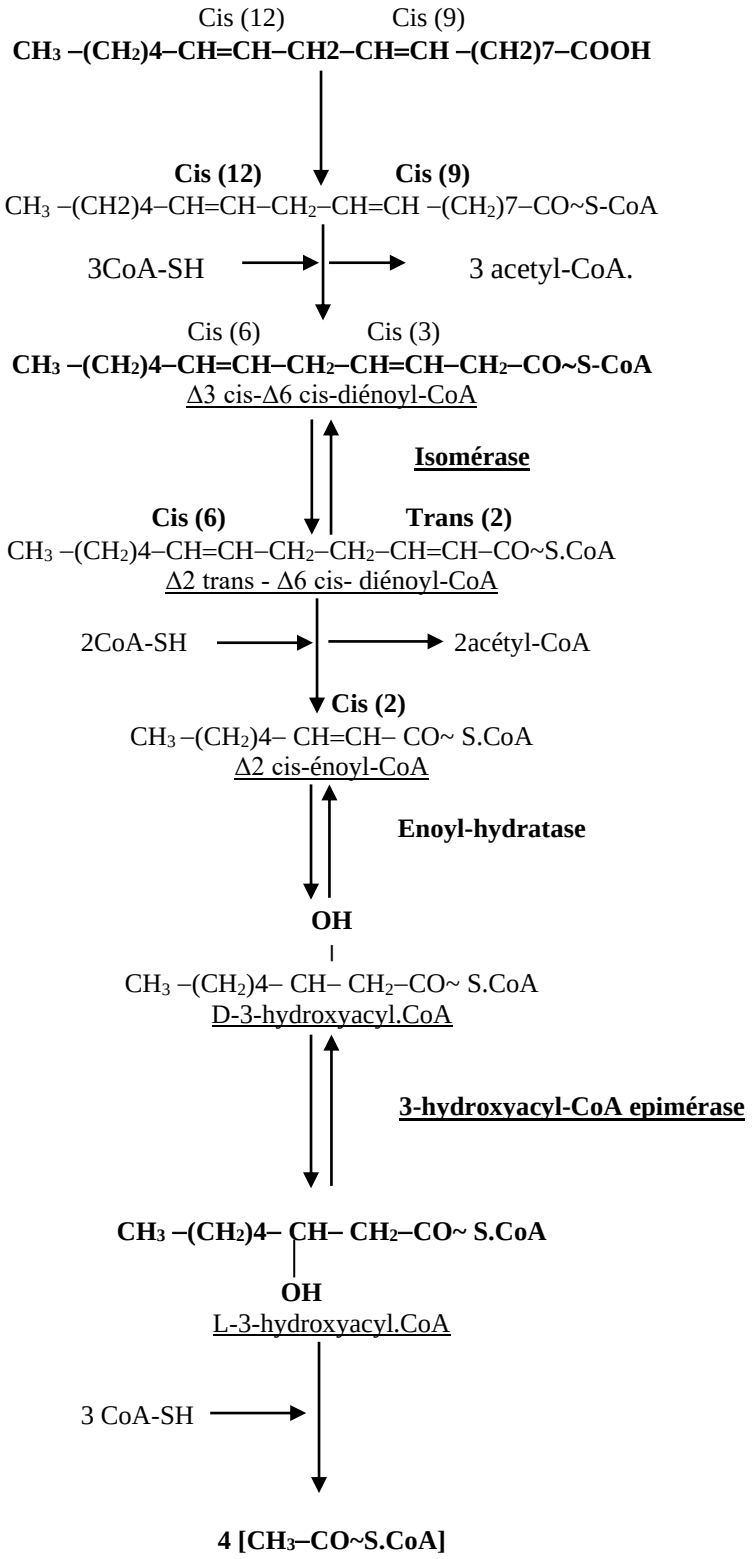
La dégradation métabolique des acides gras insaturés **(AGI)** se déroule comme celle des AGS, par β-oxydation. Le fait de l'existence d'une ou plusieurs doubles liaisons (C=C) ne peut laisser croire à une simplification telle qu'on pourrait l'imaginer en constatant que, précisément, des intermédiaires dans la β-oxydation des AGS sont des Acetyl.CoA insaturés.

Il y a deux obstacles :

- Les chaînes carbonées situées de part et d'autre de la liaison carbone-carbone dans les acides gras mono-insaturés **naturels** sont en configuration **CIS.** Donc par amputations successives de fragments dicarbonés à partir d'un A.G. mono-insaturé naturel, on est conduit à un Acyl.coA **" imite "** qui est un **Δ3 insaturé CIS** et non un **Δ2 insaturé TRANS**, comme le voudrait la poursuite normale d'une β – oxydation. Cependant un système enzymatique complémentaire, **CIS Δ2 trans-enoyl-CoA isomérase** (réaction d'isomérisation).La suite de la β-oxydation est réalisée de manière identique à celle des AGS.
- En plus de l'étape d'isomérisation (exemple de l'acide oléique), pour les acides gras polyinsaturés, le problème est plus complexe. La présence d'une enzyme complémentaire, 3

hydroxyacyl.CoA epimérase est nécessaire : **Transformation du D-3-hydroxyacyl.CoA en L-3-hydroxyacyl.CoA**., qui subira sans difficulté la suite de la β-oxydation.

Exemple : catabolisme d'un acide gras polyinsaturé : **acide linoléique (C18 :2)**



Remarque :
Contrairement aux glucides, l'oxydation des graisses ne s'élève pas en réponse aux apports alimentaires.
Les graisses en excès du besoin d'énergie seront mises en réserve. L'exercice physique prolongé et l'élévation des taux circulants d'acides gras A.G. (obésité, insulinorésistance, insulinopénie) sont en mesure d'accroître l'oxydation lipidique in vivo.

III. Biosynthèse des lipides

Les êtres vivants manifestent une intense activité de biosynthèse des lipides. Ceci tient essentiellement à l'importance biologique de ces composés soit en tant qu'éléments de structure (lipides complexes dont surtout Phospholipides et cholestérol.), de réserve (énergie cellulaire), soit en tant que métabolites indispensables à l'activité ou à la régulation des organismes, comme les hormones stéroïdes ou les prostaglandines (dérivées A.G.).

Le **précurseur initial** commun de toutes les voies de biosynthèse lipidique est **l'acétate**, sous la forme **d'Acetyl.CoA**.

Sa polymérisation linéaire trouve son illustration la plus nette dans la biosynthèse des acides gras. **Sa polymérisation** sous la forme d'un **intermédiaire ramifié, l'isoprène**, conduit à la synthèse de dérivés isopréniques (dont le cholestérol).

Secondairement, prendront naissance des structures lipidiques plus élaborées comme les triglycérides ou les phospholipides. Certaines vont intégrer des édifices supramoléculaires d'une très grande portée biologique et médicale, **les lipoprotéines.**

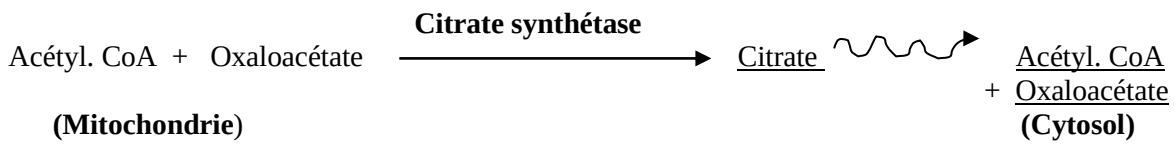
III. 1. Biosynthèse des acides gras saturés

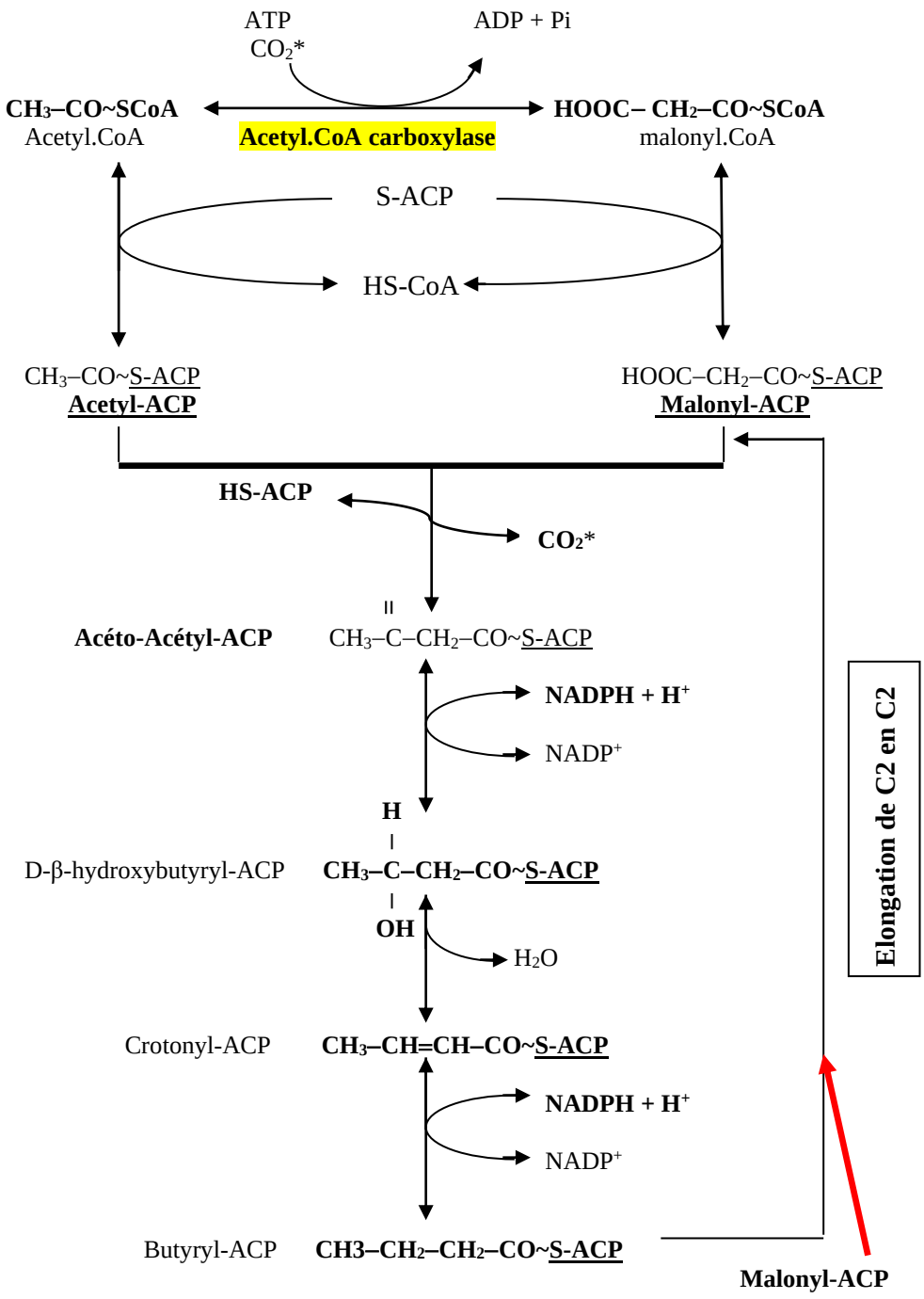
La voie de biosynthèse des AG est totalement différente de la voie qui mène à leur dégradation. De nombreux tissus de l'organisme sont capables d'assurer la biosynthèse (foie, tissu adipeux, glandes mammaires…). Cependant le tissu adipeux possède l'activité anabolique la plus marquée. C'est une voie métabolique qui se déroule entièrement dans le cytosol.

Le mécanisme de synthèse exige la présence d'ATP, de NADP réduit, de manganèse, de CO_2, de biotine et d'un ensemble **multi-enzymatique complexe, l'acide gras synthétase**. Le CO_2 utilisé n'est pas incorporé dans l'acide gras synthétisé.

Le mécanisme de biosynthèse se déroule comme suite :

➢ Etape préliminaire avec transfert extramitochondriale des acyls : l'Acetyl.CoA issu dans les mitochondries de la β-oxydation des A.G., la décarboxylation oxydative du pyruvate, ou le catabolisme oxydatif de quelques aminoacides, ne peut en sortir. Le groupement acétyl peut être intégré dans des systèmes-navettes ou utiliser la voie de la carnitine.
L'exemple de la navette citrate illustre parfaitement ceci :





- Carboxylation de l'acétyl.CoA en malonyl.CoA.
- Transfert d'un résidu Acétyl sur la protéine porteuse d'acyls, **ACP** (acyl carrier protein)
- Transfert d'un résidu malonyl sur l'ACP.

Les condensations ultérieures des résidus acétyl et malonyl n'auraient pas lieu étant donné que ces structures soient liées au coenzyme A, mais ne seront possibles que si ces résidus sont préalablement fixés à l'ACP. Cette dernière est une protéine de 77aa avec un groupement prosthétique fixé sur le résidu seryl. L'ACP constitue un bras mobile et porteur.

➢ Formation de l'Acéto-Acétyl-ACP : Cette réaction se traduit par la libération d'une molécule d'ACP et d'un CO_2. (L'atome de carbone libéré est celui qui a était fixé dans l'étape 1 par l'acétyl.CoA carboxylase).

➢ Passage au D (-) β hydroxybutyryl-ACP. L'agent réducteur étant le NADPH, H^+.

Remarque :

L'obtention de l'isomère D de l'acide β hydoxyl est une différence fondamentale avec la voie catabolique qui passe par l'isomère L. Le coenzyme d'oxydoréduction est le $NADP^+$, et non le NAD^+ utilisé dans la voie de dégradation.

➢ Formation du Crotonyl- ACP : Le dérivé obtenu est en configuration TRANS. (Élimination d'eau)

➢ Passage au butyryl-ACP :deuxième réaction de réduction

➢ Etapes d'élongation de la chaîne d'acyl : Le butyryl-ACP (4 carbones) n'est pas libéré du système enzymatique. Il reprend sa place pour une nouvelle condensation avec une nouvelle molécule de malonyl.CoA, pour donner naissance, après perte de CO_2, au composé d'**ACYL-ACP en C6.**

Cette séquence se renouvelle autant de fois qu'il est nécessaire pour allonger l'acyl de 2 carbones. Le composé le plus souvent obtenu est le palmityl-ACP à 16 C. Ceci tient compte du fait que la β cétoacyl-ACP synthétase, spécifique de l'étape 4,est un bon accepteur d'un groupement tetradécanoyl (14C),mais pas d'un groupement hexadécanoyl (16C), sans doute de la taille limitée du site actif de l'enzyme .

Destinées du palmityl-ACP : Il en ressort 3 destinées principales.

- Une thio-estérase le libère de l'ACP et donne naissance à l'acide palmitique (C16) dont la réaction générale est :

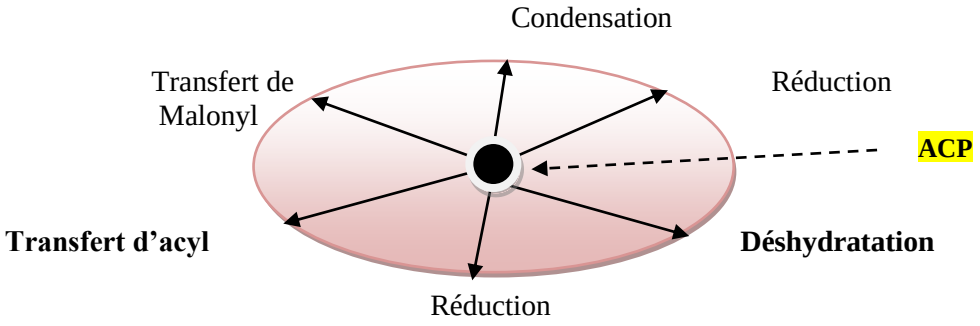
$$8\ \text{Acétyl. CoA} + 14\ \text{NADPH} + 14\text{H}^+ + 7\ \text{ATP} \longrightarrow \text{Acide palmitique} + 8\ \text{CoA} + 14\ \text{NADP} + 7\text{ADP} + 7\text{Pi} + 6\ H_2O$$

- Une transférase fixe le résidu palmityl sur le coenzyme A, en libérant l'ACP, et donne naissance au palmityl.CoA.
- Il peut être intégré dans un acide phosphatique, conduisant secondairement aux phospholipides et aux triglycérides.

Organisation supramoléculaire de l'acide gras synthétase :

L'ensemble des étapes, allant du transfert d'acyl à la seconde réduction, se déroule dans le cadre d'une organisation multienzymatique, connue sous le nom d'acide gras synthétase.

Le bras mobile de l'ACP (4'-phosphopantéthéine), est utilisé pour déplacer l'acyl en cours de transformation, au cours des six étapes principales et qui participent à l'allongement séquentiel de la chaîne jusqu'à 16 carbones.



III.2. régulation de la synthèse des acides gras

La synthèse des acides gras est initiée lorsque glucides et énergie sont abondants tandis que les A.G. sont rares.

La réaction catalysée par l'Acétyl.CoA carboxylase est l'étape limitante dans ce processus. L'enzyme est inactivée par phosphorylation (résidu serine) par une protéine kinase AMP-dependante.

- **Régulation hormonale** :

Mécanisme se faisant par phosphorylation et déphosphorylation :

L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA carboxylase, à biotine, qui catalyse la formation du malonyl.CoA.

Le glucagon et l'épinépherine bloquent la synthèse des A.G ***par phosphorylation de l'acétyl Co.A carboxylase par la protéine kinase A*** (la protéine phosphatase 2A étant inhibée).

Dans un état de satiété (taux de glucose élevé), l'insuline stimule par déphosphorylation l'Acétyl. CoA carboxylase par activation de la protéine phosphatase 2A : augmentation de la synthèse des A.G.

- **Régulation allostérique :**

Le citrate qui augmente (parallèlement avec l'Acétyl.CoA et l'ATP) stimule allostériquement l'Acétyl.CoA carboxylase.

Le palmitoyl.CoA, contrairement au citrate, lorsqu'il est en excès, bloque l'activité de l'enzyme.

III.3. Elongation des acides gras saturés et mécanisme de désaturation

Le mécanisme d'élongation des acides gras saturés est sous dépendance de **systèmes enzymatiques microsomiques** pour lesquels le malonyl.CoA est un excellent donneur.

Le système utilise le NADP réduit et se déroule sur la base **d'acyl.CoA** et non d'acyl.ACP. L'élongation commence à partir du palmityl.CoA.

Pour les A.G à nombre impair, la synthèse démarre à partir du **propionyl.CoA** en passant par le **Propionyl. ACP**.

La biosynthèse des acides gras insaturés se déroule aussi dans les structures microsomiques. Le processus de formation des acides mono- ou poly-énoiques, utilise l'action d'oxygénases désaturantes.

Principales différences entre la voie catabolique et la voie de synthèse des acides gras

	β- OXYDATION	SYNTHESE
Localisation	Mitochondries	Cytosol
Transporteur d'acyl à SH	Coenzyme A	ACP
Intermédiaire d'acyl transporteur	Acétyl. CoA	Malonyl-ACP Acétyl-ACP
Coenzyme d'oxydoréduction (Première)	**FAD^+**	**NADPH + H^+**
Coenzyme d'oxydoréduction (Deuxième)	**NAD^+**	**NADPH + H^+**
Configuration stéreoisomérique de l'intermédiaire β - hydroxylé	**L(+)**	**D(-)**

III.4. Biosynthèse du cholestérol

Parmi les dérivés isopréniques, le cholestérol occupe une place importante du fait de sa biosynthèse active dans les organismes vivants et de son intérêt sur le plan biologique. Rappelons que c'est un stérol à 27 carbones, essentiel des membranes cellulaires en modulant leur fluidité, et représente aussi le précurseur d'hormones stéroïdes (progestérone, testostérone, cortisol…), de la vitamine D, et des sels biliaires.

Si l'alimentation est diversifiée, environ la moitié du cholestérol provient de la synthèse endogène qui a lieu dans le REL des cellules hépatiques surtout, mais aussi de l'intestin et de la peau.

Cette voie de biosynthèse qui utilise comme élément de départ l'Acétyl.CoA, peut être subdivisée en 4 grandes étapes :

- Formation du mévalonate : Condensation de 3 structures à 2 carbones, Acétyl. CoA.
- Passage du mévalonate à l'isopentényl-diphosphate par décarboxylation. C'est l'isoprène actif.
- Biosynthèse du farnésyl-diphosphate et dimérisation en squalène.
- Cyclisation du squalène en lanostérol et transformation en cholestérol.

Régulation de la biosynthèse du cholestérol

La production de cholestérol est régulée par sa concentration intracellulaire et par certaines hormones.

L'étape limitante de cette synthèse est le passage du HMG-CoA en MEVALONATE, catalysée par HMG-CoA réductase.

L'enzyme existe sous deux formes interconvértibles : Une forme phosphorylée inactive et une forme déphosphorylée, active

L'insuline et la thyroxine stimulent cette réductase alors que le glucagon l'inhibe.

Les taux de cholestérol ainsi que de ses métabolites contrôlent sa biosynthèse par :

- Rétro-inhibition de l'activité de l'HMG-CoA réductase ;
- Diminution de la quantité de HMG-CoA réductase par réduction de la synthèse et la traduction des ARNm ;
- Diminution de la quantité de HMG-CoA réductase par augmentation de sa vitesse de dégradation.

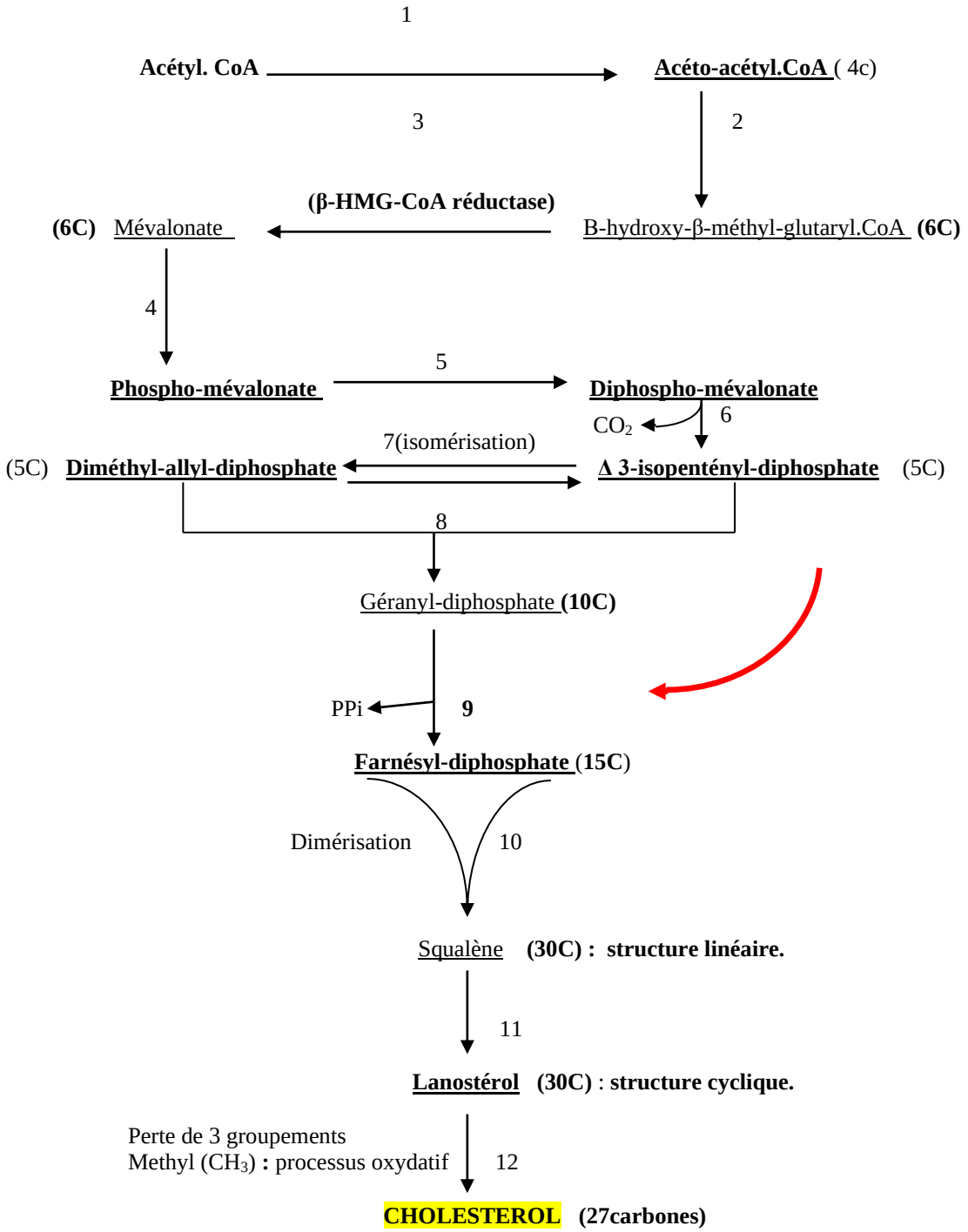


Schéma général de la biosynthèse du cholestérol